

Structure et organisation générale du système immunitaire

Lionel Prin, Gilbert Faure, Guislaine Carcelain

I-Introduction	2
II-Les organes du système immunitaire	2
II-1.Les organes lymphoïdes primaires	3
II-2.Les organes lymphoïdes secondaires.....	3
III-Les cellules du système immunitaire	5
III-1.Cellules de l'immunité innée	5
III-2.Cellules de l'immunité adaptative.....	7
III-3.Les autres cellules immunocompétentes :	8

I-Introduction

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent, de façon constante, des cellules immunocompétentes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. L'organisation du système immunitaire, en réseau de communication, lui confère 3 propriétés essentielles :

- une importante capacité **d'échanges d'informations**, par des contacts membranaires intercellulaires, ou par la libération de médiateurs solubles. Ces échanges intéressent soit le système immunitaire lui-même (exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), ou d'autres systèmes d'adaptation (exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens)
- une forte **régulation** permettant de préserver, en permanence, l'équilibre du système immunitaire (encore appelée homéostasie) pour aboutir à une réponse immunitaire adaptée
- un rôle **effecteur** performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de graves dérèglements pathologiques comme des déficits immunitaires, des maladies auto-immunes ou des états d'hypersensibilité

II-Les organes du système immunitaire. (Figures 1 et 2)

L'essentiel des cellules de l'immunité innée et adaptative provient de cellules souches hématopoïétiques (CSH) totipotentes dont les cellules-filles s'engagent dans différentes voies de différenciation. Le foie fœtal est le premier organe de différenciation des cellules sanguines, relayé à la naissance par la moelle osseuse. Les **lymphocytes** sont produits par la moelle osseuse, et poursuivent leur maturation dans ce tissu ou dans le thymus, au contact du stroma de ces organes. Leur domiciliation dans les organes lymphoïdes est sous le contrôle de l'environnement et de nombreux signaux moléculaires. **Les organes lymphoïdes primaires** sont le lieu de maturation des lymphocytes où ils acquièrent un récepteur propre à chaque cellule (constitution du répertoire). **Les organes lymphoïdes secondaires** sont peuplés des cellules issues des organes lymphoïdes primaires et sont le lieu où se produisent les différentes coopérations cellulaires aboutissant à une réponse immunitaire spécifique. A ce niveau, on trouve la présentation et la reconnaissance des antigènes, l'activation et la prolifération des lymphocytes aboutissant à une orientation (ou polarisation) de la réponse immune. Toutes ces étapes sont strictement contrôlées pour éviter un emballement de la réponse.

II-1. Les organes lymphoïdes primaires

Ce sont la moelle osseuse et le thymus. Les lymphocytes y acquièrent des marqueurs de surface spécifiques de lignée : (par exemple CD19 pour les lymphocytes B, CD3 pour les lymphocytes T) mais aussi un récepteur de spécificité propre à chaque cellule (BCR ou TCR : 500 000 récepteurs identiques au moins sur chaque cellule). Les BCR et les TCR présentent à leur partie N-terminale un domaine variable produit par recombinaison somatique, au hasard, sans influence des antigènes. Ces recombinaisons couvrent toutes les possibilités antigéniques, y compris les auto-antigènes, ce qui implique une **sélection** ultérieure. La différenciation en lymphocytes T ou B et NK se fera selon que les progéniteurs lymphoïdes quitteront la moelle pour gagner le thymus dans le cas des lymphocytes T ou bien au contraire persisteront dans la moelle pour se différencier en lymphocytes B ou NK (Natural Killer). C'est, en effet, dans **la moelle osseuse** que se réalise l'intégralité de la maturation des lymphocytes B. Leur nom vient d'une part de cette particularité de leur maturation dans la moelle osseuse (**B**one marrow en anglais), mais aussi de leur identification initiale dans la **B**ourse de Fabricius (petit organe présent chez les oiseaux, près du cloaque, qui constitue un lieu de différenciation des lymphocytes B dans cette espèce). **Le thymus**, situé dans le médiastin antérieur supérieur, est un organe lympho-épithélial. Il est le site de maturation et d'éducation (processus de sélection) des lymphocytes T, et c'est cette particularité qui leur a donné ce nom. Après cette étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs, pour aller à la rencontre de l'antigène dans les organes lymphoïdes secondaires.

II-2. Les organes lymphoïdes secondaires

Ils peuvent être classés en organes systémiques et organes muqueux. Dans les deux cas, ils présentent des caractéristiques communes :

- ils dépendent des organes lymphoïdes primaires, et ne se développent pas en l'absence de fonctionnement normal des organes lymphoïdes primaires
- ils se développent surtout après la naissance au contact des antigènes de l'environnement
- ils contiennent des zones où se localiseront de façon privilégiée les lymphocytes T (zone paracorticale des ganglions lymphatiques par exemple), et les lymphocytes B (centres germinatifs appelés aussi follicules lymphoïdes)
- dans ces structures, des veinules à haut endothélium (HEV pour high endothelial venules) permettent l'entrée contrôlée des lymphocytes.

Ces organes sont le lieu de concentration des antigènes présents dans la lymphe (ganglions), le sang (rate), ou les muqueuses (tissu lymphoïde associé aux muqueuses, MALT). Les organes lymphoïdes secondaires sont ainsi le lieu de rencontres privilégiées entre l'antigène et les différentes cellules participant à la réaction immunitaire, en permettant une recirculation permanente des lymphocytes naïfs entre les territoires qui leur sont assignés et les circulations sanguine et lymphatique. Ce mécanisme de recirculation, en permettant une redistribution permanente des lymphocytes au sein des tissus lymphoïdes périphériques augmente considérablement les chances de rencontre entre un lymphocyte donné et l'antigène qu'il est capable de reconnaître. Enfin, c'est à partir des organes lymphoïdes secondaires que les effecteurs de l'immunité, une fois activés, peuvent être distribués, via le sang, vers les tissus.

Deux types d'organes lymphoïdes secondaires systémiques, peuvent être individualisés : la pulpe blanche de la rate et les ganglions ou nœuds lymphatiques selon la nouvelle nomenclature anatomique (qui se rapproche de l'anglo-saxon "lymph node"). **La rate** est l'organe lymphoïde secondaire le plus volumineux, de forme ovale, situé dans l'hypochondre gauche. Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine. Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal. Après la naissance, elle comprend une pulpe rouge (99% de son volume) riche en macrophages qui sert surtout à la dégradation des hématies, et une pulpe blanche (1% de la masse splénique) localisée autour des artérioles. On parle de gaines lymphatiques ou PALS (pour **PeriArterial Lymphoid Sheath**) constituées essentiellement de lymphocytes avec une zone centrale riche en lymphocytes T et une zone périphérique riche en lymphocytes B. En périphérie, existe une zone marginale qui abrite notamment des lymphocytes particuliers (voir cours sur ontogénèse et différenciation des lymphocytes B). La rate est très vascularisée et assure l'immunosurveillance des antigènes qui ont réussi à parvenir dans le sang. C'est un « organe filtre » du sang.

Les **ganglions** forment anatomiquement des chaînes ganglionnaires et sont reliés par les vaisseaux lymphatiques. Ce sont les carrefours de la circulation hemo-lymphatique. Dispersés dans tout l'organisme pour permettre la surveillance de nombreux territoires, ils drainent la lymphe émanant du liquide interstitiel qui baigne tous les tissus, et jouent le rôle de véritables filtres, permettant par une concentration des antigènes, d'optimiser les rencontres entre les cellules devant collaborer à la réponse immunitaire. Chaque ganglion possède un système lymphatique afférent développé et un seul vaisseau lymphatique efférent. Les follicules lymphoïdes, riches en lymphocytes B, sont présents dans la zone corticale. La zone paracorticale contient essentiellement des lymphocytes T. Au milieu, les sinus médullaires sont très lâches et sont le site des contacts cellulaires avec les antigènes amenés par la lymphe. La

lymphe et les cellules qu'elle contient sort des ganglions par un canal efférent et l'ensemble du réseau lymphatique est collecté par le canal thoracique qui se déverse ensuite dans la veine sous-clavière. Cette organisation singulière avec une circulation et une recirculation hémolymphatique facilite les échanges entre tous les partenaires cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire.

Le système immunitaire muqueux regroupe, sous le nom de tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou MALT (**M**ucosae **A**ssociated **L**ymphoid **T**issue), des entités organiques nombreuses et variées représentant 80% de la masse de tissu lymphoïde présent dans l'organisme. Il est décrit par ailleurs dans cet ouvrage.

III-Les cellules du système immunitaire. Figure 3.

Certaines **cellules immunocompétentes** ont été reconnues comme telles depuis longtemps : les lymphocytes, les polynucléaires, les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Ces cellules proviennent d'un précurseur commun, la cellule souche hématopoïétique pluripotente de la moelle osseuse capable d'auto-renouvellement et de différenciation en progéniteurs. Ces cellules souches expriment le marqueur de surface CD34. Classiquement, les progéniteurs peuvent être classés en deux familles : (1) ceux qui proviennent d'une cellule souche myéloïde et donnent naissance aux polynucléaires, aux monocytes/macrophages, aux cellules dendritiques, aux érythrocytes et aux plaquettes ; (2) ceux qui proviennent d'une cellule souche lymphoïde donnant naissance aux lymphocytes T, B et NK (Natural Killer). Plus récemment un rôle dans l'immunité a été reconnu à des cellules immunocompétentes moins traditionnelles comme les cellules épithéliales, les cellules endothéliales ou même les plaquettes. On classe habituellement les cellules immunitaires en cellules de **l'immunité innée** et cellules de **l'immunité adaptative**. La différence entre ces deux types cellulaires réside dans la spécificité de leur reconnaissance des antigènes.

III-1.Cellules de l'immunité innée

On distingue des cellules capables de capter et de détruire les éléments étrangers (implication surtout des phagocytes polynucléés comme les polynucléaires neutrophiles ou granulocytes¹ et des phagocytes mononucléés comme les monocytes/macrophages) et des cellules capables de

¹ Le terme admis aujourd'hui dans la communauté scientifique francophone est « granulocyte ». Les anglo-saxons parlent de « polymorphonuclear cells » et le terme « polynucléaires » est communément utilisé.

capter d'apprêter et de présenter l'antigène (implications surtout des cellules dendritiques mais aussi des monocytes/macrophages). Les macrophages sont des cellules à longue durée de vie qui surveillent les tissus périphériques. Les polynucléaires neutrophiles présents dans le sang circulant se mobilisent vite aux sites d'infection mais meurent rapidement. Les lymphocytes NK font aussi partie de l'immunité non spécifique et tuent les cellules infectées par certains virus ou les cellules tumorales.

Cellules polynucléées. Les polynucléaires se divisent en trois lignées distinctes : neutrophiles, éosinophiles et basophiles (voir chapitre 11). Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans la circulation sanguine. Ils sont reconnaissables par leur noyau unique polylobé. Ce sont essentiellement des cellules phagocytaires qui jouent un rôle majeur dans la défense antimicrobienne et dans l'inflammation aiguë (polynucléose neutrophile dans les infections bactériennes). Ces polynucléaires contiennent dans leur cytoplasme des granulations riches en enzymes (plus de 100 différentes). Ils élaborent des médiateurs antiseptiques et vasoactifs : radicaux libres de l'oxygène (O°), monoxyde d'azote (NO), hypochlorites (eau de Javel). Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau unique bilobé, leurs granulations sont colorées spécifiquement en rouge orangé par l'éosine acide. Ceci est dû au caractère basique des composants des granules spécifiques cytotoxiques et proinflammatoires. Ils sont retrouvés principalement dans les tissus et leur rôle est capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité. Les polynucléaires basophiles ont un noyau unique bilobé peu visible du fait de la superposition de leurs granulations basophiles métachromatiques (colorées en rouge par le bleu de toluidine). Ils élaborent des sécrétions très acides, cytotoxiques, proinflammatoires. Leur équivalent tissulaire est représenté par les mastocytes qui sont nombreux dans les muqueuses, et ont un rôle physiologique anti infectieux. Les basophiles et les mastocytes ont aussi un rôle important en pathologie dans les hypersensibilités immédiates.

Cellules mononucléées : Les monocytes ont un cytoplasme parfois granuleux. Ils circulent dans le sang périphérique et/ou adhèrent aux parois vasculaires avant de migrer dans les tissus. Le passage transendothélial des monocytes donne naissance aux macrophages qui sont présents uniquement dans les tissus. Ces macrophages tissulaires ont été désignés au fil du temps selon de nombreux vocables en fonction de l'organe où ils étaient observés : cellules de Küpfer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os... Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires captant efficacement des

particules ou des macromolécules pour les détruire. Dans certaines conditions liées à l'environnement cellulaire elles peuvent aussi exercer des fonctions de cellules présentatrices d'antigènes.

Cette fonction est surtout dévolue aux cellules dendritiques (CD), cellules présentatrices d'antigènes professionnelles, capables d'activer des lymphocytes T naïfs. Au XIX^e siècle, Paul Langerhans a décrit dans l'épiderme des cellules qui portent aujourd'hui son nom. En fait, il existe des cellules dendritiques d'origine monocyttaire et des cellules dendritiques d'origine lymphoïde (plasmacytoid dendritic cells ou pDC). Dans les deux cas, en fonction de leur statut fonctionnel, ces cellules possèdent une capacité importante de capture d'antigène lorsqu'elles sont immatures. A l'inverse, elles ont une activité phagocytaire limitée (elles ne détruisent pas efficacement les antigènes) associée à une activité de présentation des antigènes extrêmement efficace lorsqu'elles sont matures. Elles captent les antigènes en périphérie et les transportent vers les organes lymphoïdes secondaires pour initier les réponses immunitaires (voir chapitre 5). Les lymphocytes NK ou cellules « natural killer » sont classées dans les cellules de l'immunité innée. Elles reconnaissent des cellules tumorales ou infectées, exprimant de façon anormale des molécules MHC de classe I (voir chapitre 9).

III-2. Cellules de l'immunité adaptative

Il s'agit des lymphocytes T et B: les lymphocytes B sont responsables de la réponse humorale (production d'anticorps), les lymphocytes T sont responsables des réponses cellulaires (régulation ou cytotoxicité).

Les lymphocytes T et les lymphocytes B ont une morphologie similaire avec un rapport nucléocytoplasmique élevé. Ils sont capables de reconnaître spécifiquement des antigènes par leurs immunorécepteurs BCR ou TCR. Les lymphocytes B le font sans intermédiaire (reconnaissance de l'antigène natif). Les lymphocytes T ont besoin que les antigènes leur soient présentés par une cellule présentatrice d'antigène (reconnaissance d'un antigène apprêté). Il existe des sous-populations fonctionnelles de lymphocytes T et B définies par leur immunophénotype (ensemble de caractéristiques moléculaires membranaires) et par leur capacité à produire différentes cytokines. *Les immunocytes et immunoblastes* sont des formes morphologiques transitoires de différenciation lors de la prolifération lymphocytaire. *Les plasmocytes* observés dans la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires sont la forme de différenciation terminale des lymphocytes B. Ce sont les cellules qui produisent les anticorps, avec un rendement impressionnant de plus de 10^5 molécules par seconde.

III-3. Les autres cellules immunocompétentes :

Les cellules-barrière (ou cellules-échange) de l'organisme, présentes sur les sites de surface en contact avec l'environnement, sont en fait très actives et immunocompétentes.

Les cellules épithéliales ne sont pas de simples barrières mécaniques. Elles participent à la réponse immunitaire innée car elles sont capables de sécréter des peptides antimicrobiens. Il s'agit de cellules sentinelles susceptibles de produire des cytokines et des chimiokines en cas de danger (signaux d'alerte). Ce sont aussi des cellules impliquées dans la sécrétion des immunoglobulines (pièce sécrétoire associée aux IgA dimériques dans les muqueuses) ou dans leur absorption (FcRn, voir chapitre 6). Ce sont enfin des cellules informatives dans le cas des cellules M des plaques de Peyer (voir chapitre 16).

Les cellules endothéliales sont également des cellules sentinelles et pro-inflammatoires capables de produire des chimiokines en présence de signal de danger. Ce sont des cellules adhésives intervenant activement dans la diapédèse au cours de l'inflammation aiguë. Dans les HEV, elles sont morphologiquement distinctes sous forme de cellules cuboïdes qui assurent le passage contrôlé des cellules lymphoïdes dans les organes lymphoïdes secondaires.

Les plaquettes ne sont pas des éléments nucléés. Elles dérivent des mégacaryocytes qui se développent dans la moelle osseuse. Elles présentent des similitudes avec les cellules endothéliales car leurs granules alpha ressemblent aux corps de Weibel Palade. Elles sont pro-inflammatoires, adhésives et jouent un rôle non seulement dans la coagulation mais également dans l'immunité innée en recrutant les cellules phagocytaires aux sites inflammatoires.

A retenir

- La moelle osseuse et le thymus sont les organes lymphoïdes primaires
- La rate et les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires systémiques
- Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses comprend les organes lymphoïdes secondaires muqueux
- La majorité des cellules de l'immunité sont d'origine hématopoïétique
- Les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes NK sont les principales cellules de l'immunité innée
- Les lymphocytes T et B sont les cellules de l'immunité adaptative
- Les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les plaquettes constituent d'autres cellules immunocompétentes
- Les organes lymphoïdes secondaires sont le site des réactions immunitaires

Figure 1. Organes lymphoïdes.

Ce schéma précise la position anatomique, à gauche des organes lymphoïdes primaires et à droite, des organes lymphoïdes secondaires qui comportent le tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Abréviations : BALT = bronchus associated lymphoid tissue ; GALT = gut associated lymphoid tissue.

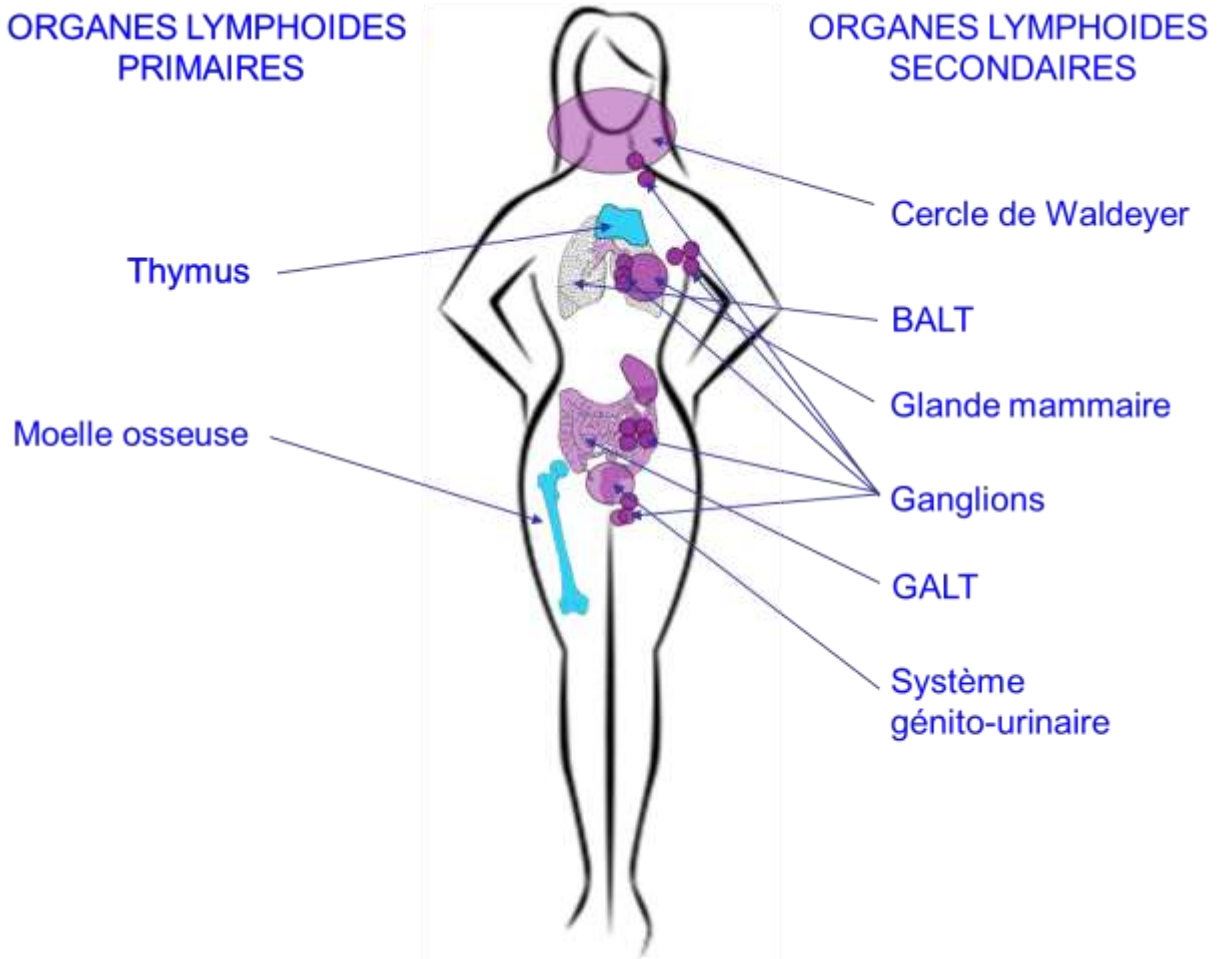


Figure 2. Leucopoïèse.

A partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) totipotente (qui peut également donner naissance aux globules rouges ou aux plaquettes), sont générées des cellules souches lymphoïdes (CSL) et des cellules souches myéloïdes (CSM). Les premières donnent naissance aux lymphocytes B, aux lymphocytes T CD4 ou CD8 et aux cellules NK. Les secondes sont à l'origine des trois types de granulocytes : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, ainsi qu'aux monocytes qui se différencient par la suite en cellules dendritiques ou en macrophages.

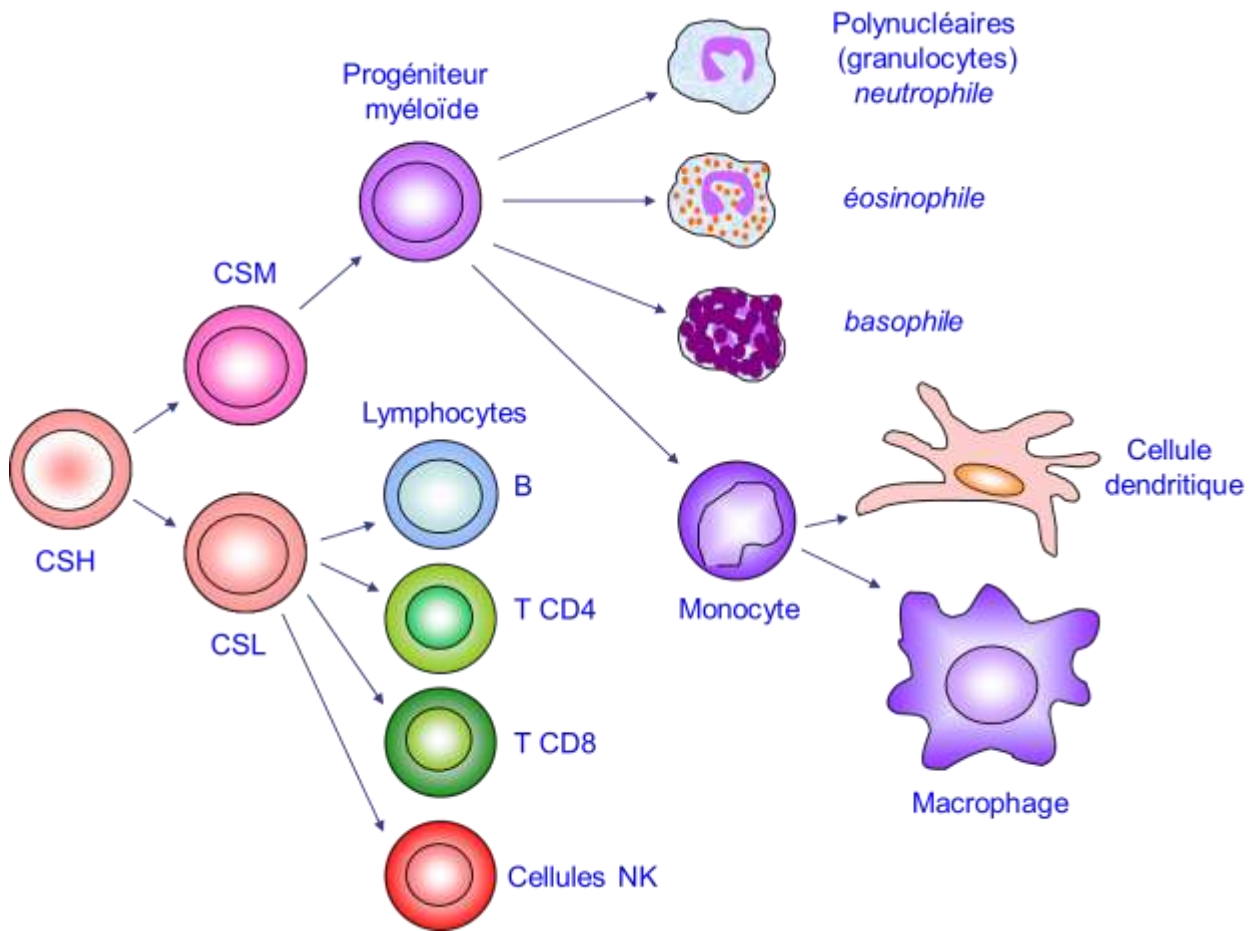


Figure 3. Les cellules de l'immunité.

Ce schéma regroupe d'une part les cellules circulantes présentes dans le sang périphérique (à gauche) et d'autre part les cellules localisées exclusivement dans les tissus (à droite). Le compartiment vasculaire est limité par les cellules endothéliales. Les cellules épithéliales constituent une barrière protégeant les tissus de l'environnement extérieur. A noter que :

- les plasmocytes dérivent des lymphocytes B
- les macrophages sont les formes de différenciation tissulaire des monocytes
- on trouve de cellules dendritiques immatures dans le sang périphérique
- les mastocytes sont l'équivalent tissulaire des polynucléaires basophiles.

